

UNIVERSITE DE LYON

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1960 — N° 140

LA MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DES PARENCHYMES GLANDULAIRES

Intérêt de l'empreinte digito - palmaire
comme méthode de dégrossissage
Etude génétique basée sur 41 familles

THÈSE

présentée

à la FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 juin 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

COMBY Jean

Ancien externe des Hôpitaux de Lyon

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 16 Janvier 1931

à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)



LYON

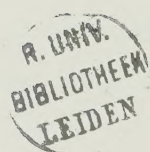
IMPRIMERIES REUNIES

33-35, Rue Rachais, 33-35

1960

LA MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DES PARENCHYMES GLANDULAIRES

**Intérêt de l'empreinte digito - palmaire
comme méthode de dégrossissage
Etude génétique basée sur 41 familles**



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE : Doyen honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT : Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie.
CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS (détaché à Beyruth)	Physique biologique, radiologie, physiothérapie.
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
X...	Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
DELORE	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
GUILLEMINET	Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile.
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
DUCLOS	Clinique stomatologique.
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge.
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREYON	Pharmacie et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique.
PAUFIOUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique dermatologique et syphiligraphique.
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie.
CRÉYSSÉL Jean	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Cancérologie.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATAPIET	Anatomie.
PEYCLON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GAÏY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
KEHL	Histologie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
DORCHE	Technologie pharmaceutique.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. BANSILLON	Obstétrique.
ROMAN	Parasitologie.
BERTOYE	Bactériologie.
CIER J.-François	Physiologie.
CHATONNET	Physiologie.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

PERROT Louis	Chimie organique et toxicologie.
FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique.
CIER André	Pharmacie et pharmacologie.
CREYSSSEL Roger	Chimie biologique et médicale.
DUROUX Emile	Anatomie.
BRETTE René	Thérapeutique.
DUMONT Louis-Prosper ...	Histologie.
THIVOLET Jean	Hygiène.
GARIN Jean-Paul	Parasitologie.
MORET Robert	Physique.
ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie.

AGREGES EN EXERCICE

LECUIRE	Chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie.
GONIN André	—	Cardiologie.
MATHIEU Jacques	—	Obstétrique.
MARION Joseph	—	Orthopédie.
PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique médicale.
VIGNON Georges	—	Pathologie médicale.
REVOL Louis	—	Pathologie médicale.
JAUBERT de BEAUJEU ...	—	Pathologie chirurgicale.
TRAEGER Jules	—	Médecine générale.
GUILLEMIN Georges	—	Pathologie chirurgicale.
PAPILLON Jean	—	Electro-radiologie.
BURTHIAULT René	—	Obstétrique.
FRANÇOIS René	—	Pédiatrie, Puériculture.
GUINET Paul	—	Médecine générale.
SAUTOT Jean	—	Pathologie chirurgicale.
MARION Pierre	—	Chirurgie générale.
MICHAUD Pierre	—	Chirurgie générale.
MONNET Paul	—	Maladies infectieuses.
GIGNOUX Marcel	—	O.R.L.
FREIDEL Charles	—	Stomatologie.
PLAUCHU	—	Médecine générale.
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie médicale.
COLIN Marcel	—	Médecine légale.
GUYOTAT Jean	—	Neurologie.
DUMONT Martial	—	Obstétrique.
DURAND Louis-Noël	—	Urologie.
FRANCILLON Jacques	—	Chirurgie générale.
DESPIERRES Charles	—	Médecine générale.
MOURGUES Georges (de) ..	—	Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène	—	Chirurgie générale.
COLOMB Daniel	—	Dermatologie.
TOLOT François	—	Médecine du travail.
SCHOTT Bernard	—	Neurologie Psychiatrie.
BONAMOUR Georges	—	Ophtalmologie.

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur BERNHEIM.
M. le Professeur agrégé MONNET.
M. le Professeur agrégé JEUNE.
M. le Professeur agrégé FRANÇOIS.

UNIVERSITE DE LYON

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1960 — N° 140

LA MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DES PARENCHYMES GLANDULAIRES

Intérêt de l'empreinte digito - palmaire
comme méthode de dégrossissage
Etude génétique basée sur 41 familles

THÈSE

présentée

à la FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 juin 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

COMBY Jean

Ancien externe des Hôpitaux de Lyon

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 16 Janvier 1931

à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)



LYON

IMPRIMERIES REUNIES
33-35, Rue Rachais, 33-35

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553605_0034

A MON PERE ET A MA MERE

Ils m'ont appris la rigueur du travail et la douceur de vivre. Ils furent pour moi l'exemple de l'honnêteté et de la sagesse. Avec toute ma gratitude pour avoir encouragé ma vocation médicale, je leur offre ce travail en témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MA FEMME

A LA MEMOIRE DE MES GRAND-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE ET A

MA BELLE-MERE

A MA SŒUR ET A MA BELLE-SŒUR

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM.

Nous avons l'honneur de travailler dans son service. Nous le remercions de la bienveillance de son accueil.

Nous avons été conquis par sa sérénité souriante, nuancée de septicisme et nous avons admiré la richesse de son expérience clinique.

Nous le remercions sincèrement d'avoir bien voulu nous confier ses observations et nous le prions de croire à nos sentiments de respectueuse déférence.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONNET.

Au cours d'un semestre passé en son service de Pédiatrie, il a su nous faire aimer cette branche de la Médecine.

Nous avons ultérieurement pendant deux ans bénéficié de son riche enseignement et il nous a beaucoup appris.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et a guidé notre travail avec bienveillance. Nous lui en sommes très reconnaissant et l'assurons de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE.

Nous avons travaillé dans son service mais nous regrettons de n'avoir pu effectuer un semestre complet. Nous avons toujours suivi ses visites avec intérêt.

Nous sommes admiratif devant la richesse de sa culture scientifique et nous souhaitons ne pas avoir été un élève trop décevant.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier ses observations et accepter de juger cette thèse. Nous l'assurons de notre respectueuse considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS.

Nous avons pu à l'occasion de trop brefs contacts apprécier son enthousiasme et profiter un peu de son enseignement.

Nous le remercions de s'être intéressé à nous avec autant d'amabilité.

Nous sommes heureux qu'il ait accepté d'être notre juge et nous le prions de croire à la sincérité de nos sentiments respectueux.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR MALLET-GUY.

MONSIEUR LE DOCTEUR LABRY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT.

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONNET.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAGEZE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GALY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM.

MONSIEUR LE DOCTEUR LARBRE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGER.

Ses conseils dans le domaine statistique nous ont été précieux. Nous l'assurons de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT,

Attaché de recherches au C.N.R.S.

Il nous a beaucoup aidé dans la rédaction du chapitre génétique. Nous l'assurons de notre reconnaissance pour son grand dévouement.

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS

AIMARD ET DEPLAGNE
DAUDET ET FOURNIER

A TOUS NOS CAMARADES DE L'EXTERNAT ET DE L'INTERNAT

et en particulier à tous nos amis des services de Pédiatrie de l'Hôpital DEBROUSSE

Nous avons passé cinq semestres avec eux. Leur accueil fut bienveillant, leur amitié précieuse, leur enseignement profitable. Nous les en remercions très vivement.

A TOUS MES AMIS.

UN TEST SIMPLE DE DÉPISTAGE DE LA MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DES PARENCHYMES GLANDULAIRES (M.F.K.) BASÉ SUR L'ÉLÉVATION DU TAUX DE L'ION CHLORE DANS LA SUEUR

Depuis la découverte en 1953 par DI SANT'AGNESE des anomalies électrolytiques sudorales dans la M.F.K., les méthodes diagnostiques basées sur ce phénomène se sont multipliées. L'évolution vers une simplification des tests apparaît nettement lorsqu'on étudie dans l'ordre chronologique les différents procédés préconisés depuis les premières publications.

Actuellement, on distingue des méthodes précises de valeur scientifiques certaines, qui mesurent le taux des électrolytes de la sueur recueillie par différentes techniques et des méthodes de dépistage. Ces dernières visent surtout la rapidité, l'innocuité et la simplicité d'exécution. Une grande précision n'est pas absolument requise, étant donné les différences considérables qui séparent les concentrations sudorales chez les témoins et chez les sujets atteints de M.F.K., ou même simplement porteurs de la tare. Dans le même esprit il n'est pas indispensable de doser à la fois les ions chlore et sodium puisque leur élévation est parallèle dans la sueur des M.F.K.

Différents tests de dépistage mettent en évidence l'élévation de l'ion chlore dans la sueur. Ils utilisent tous le même principe. Pour une concentration donnée de nitrate d'argent, un taux de chlore dans la sueur supérieur à 50 meq/l. donne un précipité blanc de chlorure d'argent qui est révélé en utilisant le bichromate de potasse comme indicateur coloré. Seul le support de la préparation est variable. SCHWACHMAN utilise dans une boîte de Petri de la gélose contenant du nitrate d'argent et du bichromate de potasse. GLUCK emploie un film avec les 2 sels en émulsion. WEBB utilise un papier-filtre imprégné avec les deux réactifs. Cette dernière technique a deux avantages :

- la préparation du matériel est plus simple.
- elle permet de conserver le document indéfiniment dans les dossiers.

Nous avons étudié dans ce travail un test proposé par KNIGHTS et WEBB en 1959. Son principe est simple. La technique consiste à mettre en contact la face palmaire de la main avec un papier-test imprégné de nitrate d'argent et de bichromate de potasse. Si la sueur émise contient plus de 50 m.e.q./l. de chlore, on obtient une empreinte colorée blanche sur le fond rouge-brique de la préparation, par constitution d'un chlorure d'argent. L'intensité de coloration de l'empreinte est proportionnelle à la teneur en chlore pour des taux supérieurs à 50 m.e.q./l.

PRÉPARATION DU PAPIER-TEST

La préparation du papier-test est la suivante. On utilise du papier Watman n° 1 dans lequel on découpe des ronds de 10 cm. de diamètre pour les enfants, et de 20 cm. pour les adultes. Ceci permet d'imprimer toute la main. Le papier est plongé dans une solution de nitrate d'argent à 0,2 N., retiré et passé au buvard, puis mis à sécher. Le papier sec est alors immergé dans une solution de bichromate de potasse à 0,2 N. verticalement, de façon que les deux côtés soient également exposés. Puis le papier est plongé dans l'eau distillée pour enlever l'excès de bichromate de potasse. Enfin il est séché. On obtient un papier-test de coloration rouge brique. Ces papiers peuvent être stockés à l'état sec et être utilisés ultérieurement à condition d'être mouillés à nouveau. Mais ils doivent être conservés à l'obscurité. Les auteurs américains et nous-même en avons conservé plusieurs mois sans dégâts.

TECHNIQUE DU TEST

La réalisation du test est simple. On lave les mains à l'eau du robinet, mais sans utiliser de savon. On rince largement à l'eau distillée, puis on sèche les mains avec du papier-filtre ordinaire, en appliquant la paume des mains face contre face de chaque côté de la feuille de papier. Il faut ensuite attendre vingt minutes avant l'application de la face palmaire de la main sur le papier-test. Pendant ce temps il faut éviter toute souillure. Pour ceci on fait appliquer face contre face les paumes chez les adultes ; chez le nourrisson nous introduisons la main dans un sac en matière plastique, type enveloppe de matériel à perfusion.

Pendant le temps d'attente on prépare le papier-test. On le dépose sur un plateau rincé à l'eau distillée et on l'arrose

à l'eau distillée. On le dépose ensuite sur un papier filtre, il faut en effet qu'il ne soit pas trop mouillé pour éviter une diffusion de l'empreinte. Mais il est indispensable qu'il soit mouillé pour obtenir celle-ci. En pratique, en le mouillant immédiatement après le lavage des mains, il sèche en un quart d'heure environ et se trouve à point lors de l'application de la main sur le papier-test.

L'application de la paume de la main est pratiquée vingt minutes après lavage et séchage. Elle dure quinze à vingt secondes environ. L'attitude habituelle, poing fermé, du nourrisson peut représenter une gêne. On pallie l'inconvénient en utilisant une pince de Kocher fermée et rincée à l'eau distillée. On l'introduit dans le creux de la main, perpendiculairement à l'axe des doigts par le bord cubital. Le nourrisson s'accroche à la pince. Le poignet est saisi et porté en arrière. Les doigts se déplient sur la pince. Avant de la retirer, extrémités des doigts et paume sont appliquées sur le papier. Une pression sur le dos de la main, associée au retrait de la pince, permet d'obtenir l'empreinte de l'ensemble.

LECTURE DU TEST

La lecture du test est immédiate. On peut le conserver après séchage à l'abri de la lumière. Si le taux en ion chlore est inférieur à 50 m.e.q./l., on n'obtient pas d'empreinte, le test est négatif. Pour des concentrations supérieures à 50 m.e.q./l. on obtient une empreinte colorée blanche. L'intensité de la coloration augmente proportionnellement avec le taux d'ion chlore contenu dans la sueur.

L'étalonnage de ces empreintes a été réalisé en comparant l'intensité de la coloration de l'empreinte avec le taux de l'ion chlore obtenu après dosage par la méthode du sac. On peut donner une réponse quantitative approximative. L'expérience montre que schématiquement, on obtient trois types d'empreintes, dont l'intensité de coloration est progressivement croissante.

Le premier type d'empreinte est positif à une croix. L'empreinte est floue, irrégulière, la coloration est de faible intensité. Elle correspond à des taux de chlore compris entre 50 et 80 m.e.q./l. Elle est représentée sur la photographie numéro 1.

Le deuxième type d'empreinte observé est plus marqué. On le chiffre à deux croix. L'empreinte est nette, régulière, l'intensité de la coloration est moyenne. Elle correspond à des taux de chlore compris entre 80 et 100 m.e.q./l. Elle est représentée sur la photographie numéro 2.

Le troisième type d'empreinte, d'intensité maximum, est chiffré à trois croix. Cette empreinte se voit si le taux de chlore dépasse 100 m.e.q./l. Elle est très marquée en intensité, et surtout, on observe des dépôts blanchâtres à gros grains, donnant une impression de relief qui s'observe seulement dans ce cas. Elle est représentée sur la photographie numéro 3.



Empreinte positive à une croix.

INTERPRÉTATION

L'interprétation du test réclame une certaine habitude, puisqu'il s'agit de chiffrer l'intensité d'une coloration.

1° Lorsque l'on n'obtient pas d'empreinte le taux de l'ion chlore est inférieur à 50 m.e.q./l. et le sujet n'a pas de M.F.K.

2° Si l'empreinte est très positive, à trois croix, le sujet à un taux de chlore dans la sueur supérieur à 100 m.e.q./l. donc il est atteint de la maladie.

3° Dans le cas où l'empreinte est positive à une ou deux croix, l'interprétation est plus délicate.

Il faut doser le taux des électrolytes de la sueur et s'aider du contexte clinique pour confirmer ou infirmer le diagnostic



Empreinte positive à 2 croix.



Empreinte positive à 3 croix.

de M.F.K. L'expérience nous a montré qu'il s'agit souvent de sujets parents des malades, porteurs de la tare plus ou moins latente.

VALEUR DU TEST

En utilisant la technique correctement la valeur de ce test est certaine. Il est fidèle. GLUCK rapporte une étude comparative pratiquée chez 102 patients. Il y a toujours correspondance entre le type d'empreinte observé et le taux de chlore dans la sueur chiffré par la méthode du sac. Nous avons vérifié ce fait dans 50 cas. Chez les enfants pour lesquels l'empreinte était négative, le taux de chlore a toujours été inférieur à 50 m.e.q./l. par dosage dans la sueur. Dans quatre cas nous avons obtenu une empreinte positive à trois croix et le taux de chlore était supérieur à 100 m.e.q./l. Pour les six sujets présentant une empreinte positive à une et deux croix, le taux de chlore était respectivement compris entre 50 et 80, puis 80 et 100 m.e.q./l.

Il existe cependant deux CAUSES D'ERREUR. Les erreurs par défaut sont impossibles, car si la main est souillée, l'intensité de l'empreinte est toujours majorée. On ne peut observer que des erreurs par excès avec test faussement positif, soit par faute technique, soit par augmentation du taux des électrolytes dans la sueur par d'autres affections que la M.F.K.

Les réactions faussement positives, par *faute technique*, s'observent si la main est mal lavée, ou lavée au savon. Nous avons observé 5 fois sur 80 lors d'exploration systématique d'une population de pouponnière, des empreintes positives à deux croix. Le contrôle effectué par dosage des électrolytes dans la sueur, nous a donné des taux inférieurs à 50 m.e.q./l. L'erreur provenait du fait que ces enfants avaient été lavés au savon. Nous avons recommencé le test dans des conditions correctes et obtenu des empreintes négatives. De toute façon, si l'empreinte est positive et pour se mettre à l'abri d'une erreur on fait un nouveau test, ou mieux, on pratique un dosage des électrolytes de la sueur.

Des réactions faussement positives peuvent se voir dans différentes affections. DI SANT'AGNESE signale certaines affections capables de s'accompagner d'hyperconcentration sudorale relative. Ce sont l'hypothyroïdie, la méningite tuberculeuse. Dans ce cas, le contexte clinique est suffisamment évocateur pour trancher le diagnostic. SALAZAR DE SOUZA ajoute l'hypothrepsie ou l'athrepsie du nourrisson. Ayant testé une vingtaine de ces enfants, il constate une moyenne

d'élimination sudorale pour le chlore de 60 m.e.q./l. Il interprète ces taux comme le reflet d'une insuffisance surrénale fonctionnelle. En fait Monsieur BERNHEIM a montré que la M.F.K. pouvait se manifester sous la forme athrepsique pure. En pratique, il existe deux causes d'erreur principales. Ce sont les insuffisances surrénales et certaines néphropathies, type diabète insipide néphrogénique. Dans le cas d'une insuffisance surrénale, elle peut être patente, type maladie d'Addison, soit fonctionnelle, qu'elle s'intègre dans une dysendocrinopathie complexe ou qu'il s'agisse d'une insuffisance secondaire à des agressions infectieuses, toxiques, ou métaboliques. Dans ce cas le taux du chlore sudoral obéit nettement aux injections de DOCA. Au cours du diabète insipide néphrogénique, on peut observer une hyperélectrolytémie dans la sueur. Nous en avons observé un cas où le taux de sodium était à 100 m.e.q./l. avec hyperosmolarité et hypernatrémie. Donc dans ces deux cas on peut observer une empreinte positive. Mais ces deux causes d'erreur concernent des affections rares et faciles à reconnaître.

CONCLUSION

Ce test présente un grand intérêt dans le dépistage de la M.F.K. Sa simplicité d'exécution, sa fidélité, lui donne une place de choix. Exécuté correctement, s'il est négatif, il permet d'éliminer la maladie. Lorsqu'il est positif, il conduit à pratiquer un dosage de taux des électrolytes de la sueur, qui permettra de discuter le diagnostic. Il apparaît donc comme une première étape importante et pratique dans le diagnostic de M.F.K. Un dernier avantage est dans la conservation indéfinie du document dans le dossier du sujet.

FREQUENCE DE LA MALADIE

La fréquence de la maladie est diversement appréciée.

Actuellement, différents auteurs américains ont étudié la question et tous leurs résultats sont concordants. La maladie est fréquente chez eux et son taux de fréquence se situe aux environs de 1/1000. GLUCK et MAC INTOSH avancent le chiffre de un cas de maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires pour 600 enfants nés vivants. Ils ont trouvé la maladie dans 3 % des nécropsies pratiquées au « Babies Hospital ». GOODMAN et REED estiment la fréquence à 0,7 à 1/1.000 enfants nés vivants.

En France, nous n'avons pas trouvé de travaux à ce sujet. Cette maladie était considérée jusqu'à présent comme une maladie rare et sa fréquence estimée à 1/20.000.

Nous avons tenté d'apprécier sa fréquence dans la région lyonnaise et ceci dans une double direction. Nous avons exploré, par le test d'empreinte digito-palmaire, 200 enfants de pouponnières d'enfants débiles ou convalescents. Ces enfants étaient pour la plupart hypotrophiques avec troubles digestifs et pneumopathies subaiguës. Ils représentaient donc un matériel de choix dans lequel l'on pouvait s'attendre à trouver la maladie. Aucun test positif ne fut rencontré.

Nous avons colligé tous les cas d'enfants nés dans le département du Rhône et hospitalisés dans les Services de Pédiatrie des Hôpitaux de Lyon, au cours des années 1957, 1958 et 1959, et qui présentaient la maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires. Nous avons trouvé 18 cas.

Le chiffre de natalité dans le département du Rhône de ces 3 mêmes années nous a été fourni par l'Institut National de Statistique. Il est de 58.892.

Ceci nous permet de parler d'un **taux de fréquence minimum** de 1/3.200. En effet, il est certain que des enfants atteints de la maladie n'ont pas été dépistés : soit qu'ils aient été hospitalisés dans des Services périphériques, soignés à domicile, soit qu'ils n'aient pas encore présenté de manifestation cliniques. En tenant compte de ces causes d'erreur, il apparaît que la fréquence réelle de la maladie est très supérieure à 1/3.200. Ce chiffre nous rapproche donc des estimations américaines et l'on peut admettre que pour la région lyonnaise et, en extrapolant, pour la France, le **taux de fréquence** de la maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires est de **1/1.000** environ.

ÉTUDE GÉNÉTIQUE *

Il semble que ce soit FANCONI, avec BOTSZTEIN, qui ait le premier évoqué en 1944 la possibilité d'une transmission héréditaire de l'affection. Des études plus précises, en particulier celles d'ANDERSEN (1946), LOWE, MAY et REED (1949), BODIAN (1952), devaient ultérieurement asseoir l'hypothèse d'une tare récessive. Mais si l'opinion de ces derniers auteurs concorde sur ce point, elle diverge quant à l'existence possible d'un ou de plusieurs gènes à l'origine de la tare.

La présente étude est susceptible d'apporter une contribution valable au problème, s'inscrivant certes assez loin par son étendue derrière celles de DI SANT'AGNESE (qui a réuni depuis 1939, 550 observations dont 254 avec tests sudoraux), mais comparable au travail récent de Marvin SMOLLER et Yi-YUNG HSIA qui ont, en 1959, rapporté 54 cas observés dans 38 familles.

TABLEAU I

Fratries		Total des germains	Enfants atteints	Enfants non atteints
Type	Nombre			
1 enfant	8	8	8	0
2 —	7	14	10	4
3 —	13	39	22	17
4 —	5	20	6	14
5 —	4	20	8	12
6 —	2	12	5	7
7 —	1	7	1	6
8 —	1	8	4	4
	41	128	64	64

En colligeant toutes les observations de la maladie fibrokystique des parenchymes glandulaires dans les Services de Pédiatrie des Hôpitaux de Lyon : Clinique Médicale Infantile (Professeur BERNHEIM), Services de Pédiatrie de l'Hôpital Debrousse (Professeurs Agrégés JEUNE et MONNET), nous

(*) Ce chapitre a été rédigé en collaboration avec le D^r J.-M. ROBERT, Attaché de Recherches au C.N.R.S.

N°	Famille	Sexe	Année de Naissance	Vivant ou Mort	e ou n, c	Electrolytes ou de la suor	Affections Respiratoires	Méconial Iléus	Remarques
1	P		1927	V	e.	Cl 65 Na 55	0	0	Père français d'origine.
	M		1929	V	e.	31 27	+	0	Mère : origine mixte, suisse et écossaise.
	EA1	F	1958-60	D	e.	112 108	+	0	EA1 présentait une hypotrophie et une diarrhée.
2	P		1929	V	e.	FN	0	0	EA2 présentait une anémie grave globulaire et
	M		1929	V	e.	—	0	0	hypochochrome et des vomissements sans anomalie
	E1	F	1955	V	e.	FN	0	0	gastrique radiologique.
	EA2	M	1957-57	D§	e.	—	0	0	
	E3	F	1959	V	e.	—	0	0	
3	P		1928	V	e.	EP +	0	0	EA3 est décédé d'une asystolie aiguë.
	M		1930	V	e.	FN	0	0	
	E1	F	1953	V	e.	EP +	+	0	
	E2	M	1956	V	e.	EN	0	0	
	EA3	F	1959-59	D§	e.	—	0	0	
4	P		1934	V	e.	50 47	0	0	EA1 est décédé à l'âge de 3 mois de broncho-
	M		1935	V	e.	41 40	0	0	pneumopathie.
	EA1	F	1957-57	D	n, c.	—	+	+	
	EA2	M	1958-58	D§	e.	104 90	+	+	
5	P		1924	V	e	EP +	0	0	E1 est décédé à l'âge de 1 mois comme une
	M		1930	V	e.	EN	0	0	« encéphalite ».
	E1 ?	F	1956-56	D	n, c.	—	0	0	EA2 présentait, en plus de la pneumopathie, des
	EA2	F	1957-58	D§	e.	échec	+	0	troubles dyspeptiques et des œdèmes avec hypo-
	E3	F	1959	V	e.	22 —	0	0	protémième.

No	Famille	Sexe.	Année de Naissance	Vivant ou Mort.	e ou n. e	Electrolytes de la sueur		Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
6	P		1916	V	e.	Cl	Na	0	0	EA6 est décédé de trachéobronchite asphyxique.
	M		1916	V	e.	—	—	0	0	
	E1	M	1946	V	e.	—	—	0	0	
	E2	M	1947	V	e.	—	—	0	0	
	E3	M	1949	V	e.	—	—	0	0	
	E4	M	1953	V	e.	—	—	0	0	
	E5	F	1955	V	e.	36	52	0	0	
7	EA6	M	1956-57	D§	e.	—	—	+	+	
	P		1934	V	e.	—	—	0	0	EA1 présentait une trachéobronchite, surinfection terminale à coli spécifique 111 B4.
	M		1937	V	e.	—	—	0	0	
	EA1	M	1957-57	D§	e.	—	échec	+	+	
	P		1925	V	e.	—	EP +	0	0	
	M		1926	V	e.	—	EN	0	0	
8	E1	F	1949	V	e.	—	EN	0	0	Arrière-grands-parents maternels, cou ins germains. EA3 est décédé au 4 ^e jour d'iléus méconial. EA5 et EA6 étaient 2 jumeaux prématurés hospitalisés pour diarrhée chronique étiquetée intolérance lactée. E8 présente des rhino-pharyngites à répétition.
	E2	F	1950	V	e.	—	EN	0	0	
	EA3	M	1951-51	D	n.e.	—	—	—	+	
	E4	F	1952	V	e.	—	EN	0	0	
	EA5	M	1955-55	D	e.	—	—	+	+	
	EA6	F	1955-55	D	e.	—	—	0	0	
	EA7	F	1958-58	D§	e.	—	échec	+	+	
	EA8	M	1959	V	e.	42	35	+	+	
	P		1929	V	e.	110	94	0	0	
	M		1926	V	e.	59	41	0	0	
9	EA1	F	1955-56	D	n.e.	—	—	+	+	EA1 est décédée à 17 mois de bronchopneumopathie.
	EA2	M	1958	V	e.	91	93	+	+	
								+	+	

No	Famille	Sexe	Année de Naissance	Vivant ou Mort	e cu n. e	Electrolytes de la sueur	Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
10	P		1919	V	e.	Cl	Na		
	M		1924	V	e.	—	—	0	EA1 est décédé à 7 mois d'une « dyspnée laryngée ».
	EA1	M	1950-51	D	n.e.	—	—	0	EA3 est décédé de bronchopneumopathie avec hypotrophie.
	E2	F	1952	V	e.	—	—	0	
11	EA3	F	1957-58	D	e.	111	82	+	
	P		1921	V	e.	—	—	0	EA1 présente une bronchorrhée chronique avec dilatation des bronches.
	M		1921	V	e.	—	—	0	
	EA1	F	1951	V	e.	84	80	+	
12	E2	F	1953	V	e.	—	—	0	
	E3	F	1955	V	e.	—	—	0	
	P		1927	V	e.	—	—	0	EA1 présentait une bronchopneumopathie avec grande hypotrophie.
	M		1926	V	e.	—	—	0	
13	EA1	F	1957-57	D	e.	122	112	+	
	P		1907	V	e.	—	—	0	
	M		1920	V	e.	—	—	0	
	E1	M	1947	V	e.	—	—	0	
14	E2	M	1949	V	e.	—	—	0	
	E3	M	1950	V	e.	—	—	0	
	E4	F	1952	V	e.	—	—	0	
	E5	M	1953	V	e.	—	—	0	
	E6	M	1955	V	e.	—	—	0	
	EA7	M	1957-57	D	e.	126	106	+	
	P		1920	V	e.	—	—	0	EA2 présente une hypotrophie.
	M		1921	V	e.	—	—	0	
14	E1	M	1953	V	e.	—	—	0	
	EA2	M	1954	V	e.	160	148	+	
	E3	F	1955	V	e.	—	—	0	
	E4	M	1956	V	e.	—	—	0	

N°	Famille	Sexe	Année de Naissance	Vivant ou Mort	e ou n. e	Electrolytes de la sueur	Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
						Cl	Na		
15	P		1926	V	e.	11	12	0	EA2 est décédé à 3 mois d'une « coqueluche ».
	M		1928	V	e.		EN	0	
	E1	M	1949	V	e.		EN	0	
	EA2	F	1951-51	D	n.e.		—	—	
	E3	F	1952	V	e.		EP ⁺	0	
	E4	M	1954	V	e.		EN	0	
16	EA5	M	1957-58	D [§]	e.	110	108	++	EA2 présentait des selles abondantes et une hypotrophie.
	P		1931	V	e.	—	—	+	
	M		1935	V	e.	—	—	0	
	E1	M	1957	V	e.	—	—	0	
	EA2	F	1958	V	e.	108	103	++	
	E3	F	1959	V	e.	—	—	0	
17	P		1925	V	e.	8	4	0	EA4 présentait une stéatorrhée et une hypotrophie
	M		1930	V	e.	—	—	0	
	E1	M	1950	V	e.	—	—	0	
	E2	F	1953	V	e.	—	—	0	
	E3	M	1955	V	e.	—	—	0	
	EA4	M	1958	V	e.	88	85	++	
18	P		1923	V	e.	—	—	0	
	M		1923	V	e.	—	—	0	
	E1	F	1951	V	e.	—	—	0	
	EA2	M	1953	V	e.	114	117	++	
19	P		1922	V	e.	—	—	0	EA2 est décédé à 3 mois dans un tableau « de déshydratation ».
	M		1930	V	e.	—	—	0	
	E1	F	1955	V	e.	—	—	0	
	EA2	M	1956-56	D	n.e.	—	—	0	
	EA3	F	1958	V	e.	106	95	++	

no	Famille	Sexe	Année de Naissance	Vivant ou Mort	e ou n. e	Electrolytes de la sueur		Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
						Cl	Na			
20	P		1921	V	e.	EP +		0	0	EA1 décédé à 2 mois de bronchopneumopathie. E3 décédé à la première heure de la vie de cardiopathie. EA5 était autopsique.
	M		1929	V	e.	EN		0	0	
	EA1	M	1951-51	D	n.e.			—	0	
	E2	F	1952	V	e.	EP +		0	0	
	E3 ?	M	1955-55	D	n.e.			—	0	
21	E4	M	1956	V	e.	EN		0	0	EA3 présentait des œdèmes avec hypoprotéinémie
	EA5	M	1958-59	D§	e.			+	+	
	P		1919	V	e.			0	0	
	M		1925	V	e.			0	0	
	E1	M	1949	V	e.			0	0	
22	E2	F	1955	V	e.			0	0	Mère bronchitique. EA1 décédé à 2 mois de bronchopneumopathie
	EA3	F	1958-59	D§	e	échec		+	+	
	P		1897	V	e.	32		0	0	
	M		1925	V	e.	100		+	0	
	EA1	M	1956-57	D	e.	—		+	0	
23	EA2	M	1958-59	D	e.	119		+	0	
	P		1930	V	e.	77		+	0	
	M		1930	V	e.	12		0	0	
	EA1	M	1959-59	V	e.	116	98	+	0	
	P		1930	V	e.	—		0	0	
24	M		1935	V	e.	—		0	0	
	EA1	M	1957-59	D§	e.	—		+	+	

No	Famille	Sexe	Année de Naissance	Vivant ou Mort	e ou n. e	Electrolytes de la sueur	Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
25	P		1938	V	e.	Cl	0	0	
	M		1936	V	e.	EP + EN	0	0	
	EA1	M	1959-59	D§	e.	120 112	+	+	
26	P		1935	V	e	—	0	0	
	M		1940	V	e.	—	0	0	
	EA1	M	1959-59	D§	e.	62 48	+	+	
27	P		1921	V	e.	33	0	0	
	M		1925	V	e.	41	0	0	
	EA1	M	1944-44	D	n. e.	—	—	0	
	FA2	F	1947-47	D	n. e.	—	—	0	
	E3	F	1953	V	e.	24	0	0	
	EA4	M	1956-56	D§	4 e.	—	—	+	
	E5	F	1957	V	e.	43	0	0	
28	EA6	M	1959-59	D§	e.	139 120	+	+	
	P		1925	V	e	—	0	0	
	M		1925	V	e.	—	0	0	
	E1	M	1953	V	e.	—	0	0	
	E2	F	1954	V	e	—	0	0	
	E3	M	1956	V	e	—	0	0	
	EA4	M	1959-59	D§	e.	140 140	+	+	
									EA1 décès à la 3 ^e semaine de diarrhée.
									EA2 diarrhée chronique dès la naissance, décès à 3 mois de « coqueluche ».
									EA4 iléus méconial. Exploration négative, décès au 4 ^e jour.

No	Famille	Sexe	Année de Naissance	À vant ou Mor:	e ou n. e	Electrolytes de la sueur			Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
29	P		1927	V	e.	Cl	Na		0	0	EA1 décès à 3 mois de bronchopneumopathie. E2 décès au 23 ^e jour. EA5 hypotrophie, microcéphalie.
	M		1931	V	e.	52	59		0	0	
	EA1	M	1949-49	D	n. e.	54	60		0	0	
	E2 ?	M	1951-51	D	n. e.	—	—		—	0	
	E3	M	1953	V	e.	—	—		—	0	
	E4	M	1954	V	e.	—	—		0	0	
30	EA5	M	1958	V	e.	100	102		+	+	E1 pharyngo-trachéites fréquentes.
	P		1934	V	e.	32	27		0	0	
	M		1936	V	e.	28	19		0	0	
	E1	M	1955	V	e.	EP +			+	0	
	EA2	F	1959-59	D§	e.	—	—		+	+	
31	P		1936	V	e.	29	43		0	0	Mort ² asthmatique. EA1 décès d'asthmalie aiguë.
	M		1934	V	e.	30	39		+	0	
	EA1	F	1958-59	D§	e.	—	—		0	0	
	E2	F	1960	V	e.	EN			0	0	
32	P		1926	V	e.	—	—		0	0	EA1 hypotrophique, décès à 14 mois de broncho- pneumopathie EA2 et EA3 : jumelles hétérozygotes.
	M		1931	V	e.	—	—		0	0	
	EA1	F	1955-56	D	n. e.	—	—		—	0	
	EA2	F	1957-57	D§	e.	échec			+	+	
	EA3	F	1957-58	D	e.	146	109		+	+	
33	P		1920	V	e.	—	—		0	0	E1 décès à 5 semaines. E2 décès à 4 mois de « méningite ».
	M		1922	V	e.	—	—		0	0	
	E1 ?	F	1949-49	D	n. e.	—	—		—	0	
	E2 ?	F	1951-51	D	n. e.	—	—		—	0	
	E3	M	1953	V	e.	—	—		0	0	
	EA4	F	1957-57	D§	e.	—	—		+	+	

No	Famille	Sexe	Année de Naissance	Vivant ou Mort	e ou n. e	Electrolytes de la sueur		Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
						Cl	Na			
34	P		1917	V	e.	—	—	0	0	EA1 : décès au 5 ^e jour après intervention abdominale pour iléus méconial.
	M		1923	V	e.	—	—	0	0	
	EA1	M	1947-47	D	n. e.	—	—	—	+	
	E2 ?	M	1948-48	D	n. e.	—	—	—	0	
	E3	M	1950	V	e.	—	—	0	0	
	E4	F	1952	V	e.	—	—	0	0	
35	EA5	M	1957-57	D§	e.	—	—	+	+	EA1 : Iléus ; méconial. A l'intervention, atrésie de la fin du grêle.
	P		1910	V	e.	—	—	0	0	
	M		1920	V	e.	—	—	0	0	
	EA1	F	1953-53	D	n. e.	—	—	—	+	
	E2	F	1955	V	e.	—	—	0	0	
	EA3	M	1956-57	D§	e.	—	—	+	+	
36	P		1919	V	e.	—	—	0	0	EA1 : abcès du poulmon ; décès à 20 mois. Son cousin germain est décédé à l'âge de 1 mois de maladie fibro-kystique.
	M		1923	V	e.	—	—	0	0	
	EA1	F	1955-56	D§	e.	—	—	+	+	
	P		1929	V	e.	—	—	0	0	
	M		1920	V	e.	—	—	0	0	
	EA1	M	1953-53	D	n. e.	—	—	—	0	
37	EA2	M	1954-54	D	n. e.	—	—	—	0	EA1 athrepsique ; décès à 2 mois. EA2 décès à 4 mois de troubles digestifs.
	EA3	F	1956-56	D§	e.	—	—	+	+	
	P		1921	V	e.	—	—	0	0	
	M		1919	V	e.	—	—	0	0	
	E1	M	1951	V	e.	—	—	0	0	
	EA2	F	1951-55	D§	e.	—	—	0	0	
38	P		1921	V	e.	—	—	0	0	EA2 athrepsique ; décès à 3 mois.
	M		1919	V	e.	—	—	0	0	

No	Famille	Sexe	Année de Naissance	Vivant ou Mort	e ou n. e	Electrolytes de la sueur	Affections Respiratoires	Iléus Méconial	Remarques
39	P		1916	V	e.	Cl	Na		
	M		1920	V	e.	—	—	0	
	E1 ?	F	1944-44	D	n.e.	—	—	0	
	EA2	F	1948-48	D	n.e.	—	—	0	
	EA3	F	1954-54	D§	e.	—	—	0	
40	P		1927	V	e.	25	16	0	
	M		1930	V	e.	31	24	0	
	E1	M	1951	V	e.	EN	EN	0	
	E2	M	1954	V	e.	18	26	0	
	EA3	M	1954-54	D	e.	—	—	0	
	EA4	M	1956-57	D	e.	125	116	++	
	P		1925	V	e.	24	28	0	
	M		1931	V	e.	17	21	0	
41	E1	F	1952	V	e.	35	25	0	
	EA2	M	1955	V	e.	153	140	++	
	EA3	F	1960	V	e.	115	97	++	
									EA2 asthmatique. EA3 bronchopneumopathie.

Légende :

No : Numéro des familles explorées — P : Père — M : Mère.
 E : Enfants vivants en bonne santé — EA : Enfants atteints de Maladie fibro-kystique.
 E? : Enfants décédés de cause indéterminée.
 e : sujet examiné — n.e : sujet non examiné.
 V : Vivant — D : décédé — D§ : Maladie fibro-kystique à la vérification anatomique.
 M : masculin — F : féminin.
 EN : empreintes palmaires négatives — EP+ : empreintes palmaires positives +.
 Affections respiratoires : O pas d'affection respiratoire au long cours ;
 + affection respiratoire au long cours sans signes radiologiques.
 ++ affection respiratoire au long cours avec signes radiologiques.

avons pu réunir 41 familles comportant au moins 1 enfant atteint de l'affection. Ces différentes fratries comprennent de 1 à 8 enfants. Le nombre total des germains est de 128 (voir tableau 1). Le total des enfants atteints de l'affection est de 64. Les 82 parents, tous vivants, et tous les germains vivants ont été examinés cliniquement et, pour un certain nombre d'entre eux (comme il le sera dit ultérieurement), biologiquement par les tests sudoraux.

Nous avons considéré comme enfants atteints les enfants décédés, pour lesquels un contrôle anatomique a affirmé l'affection ; les enfants vivants pour lesquels l'examen clinique et les tests sudoraux assuraient le diagnostic. Les enfants décédés en bas âge et non examinés ont été classés comme tarés certains, lorsque nous avons eu par l'interrogatoire des parents ou éventuellement la lecture rétrospective de leur observation clinique : la notion nette d'un iléus méconial, d'une bronchopneumopathie subaiguë asphyxiante, d'une diarrhée avec œdèmes et hypotrophie, d'un syndrome de déshydratation aiguë. Par contre, les décès en bas âge au cours d'une scène clinique indéterminée ou baptisée « méningite », « défaillance cardiaque », ont été, dans le doute, considérés comme survenus chez des enfants non atteints. Cette difficulté n'a d'ailleurs qu'une faible incidence statistique, compte tenu du nombre bien peu élevé d'enfants pour lesquels elle a été soulevée (voir le tableau récapitulatif des observations en page 24).

1. — L'INCIDENCE DU SEXE

Il apparaît à l'évidence que l'affection ne se transmet pas selon un mode lié au sexe.

Nous avons observé en effet, sur 64 tarés, 28 filles et 36 garçons.

TABLEAU 2

	Filles	Garçons	Totaux
Observés	28	36	64
Attendus	32	32	64
Différence absolue	4	4	
$\chi^2 = \frac{(4)^2 + (4)^2}{32} = 1$			

Cette différence apparemment nette pourrait incliner à croire que le sexe mâle est plus volontiers prédisposé à l'affection que le sexe féminin.

Or, il n'en est probablement rien, comme le prouve la recherche du test χ^2 de PEARSON.

Si nous nous référons aux tables qui permettent, lorsque χ^2 est connu, de lire directement quelle est la probabilité P pour qu'un certain écart entre les proportions observées et les proportions attendues soit dû au hasard, nous trouvons que pour $\chi^2 = 1$, P est situé entre 0,50 et 0,30. C'est dire qu'il y a entre une chance sur deux et une chance sur trois environ pour que l'écart noté ci-dessus dans la répartition garçons-filles soit le fait du hasard.

Dans ces conditions, **il est impossible d'écrire que le sexe masculin est plus volontiers frappé que le sexe féminin.**

2. — L'INCIDENCE DE L'ÂGE DES PROGENITEURS

On sait que dans le mongolisme en particulier, le facteur « âge de la mère » lors de la naissance de l'enfant taré s'est révélé de grande valeur sur le plan statistique.

Nous avons recherché ce facteur en collationnant les dates de naissance des pères et des mères des 64 enfants tarés considérés comme éléments indépendants. Ces données sont résumées dans le tableau ci-après :

Ainsi :

- 4 fois les mères ont entre 18 et 20 ans,
- 55 fois — — — 21 et 35 ans,
- 5 fois — — — 36 et 40 ans,
- 0 fois les mères ont plus de 40 ans.

En aucun cas, la mère n'était donc ce qu'il est convenu d'appeler « très jeune », ni « âgée ».

Aucun père n'avait moins de 20 ans lors de la naissance d'un taré,

- 59 pères ont entre 21 et 40 ans,
- 5 pères ont plus de 40 ans (dont 2 entre 56 et 60 ans).

Il ressort qu'il n'existe aucune incidence de l'âge des progéniteurs sur l'apparition d'une tare qui aurait pu être favorisée par le vieillissement des gamètes, comme cela a été constaté pour d'autres affections héréditaires.

Les chiffres ci-dessus sont suffisamment parlants par eux-mêmes et nous avons jugé inutile de comparer statistiquement ces données avec celles d'une population égale de couples normaux pris au hasard.

TABLEAU 3

Classes	Père	Mère
15 à 20 ans	0	4
21 à 25 ans	9	15
26 à 30 ans	18	22
31 à 35 ans	20	18
36 à 40 ans	12	5
41 à 45 ans	1	—
46 à 50 ans	2	—
51 à 55 ans	—	—
56 à 60 ans	2	—
	64	64

3. - L'INCIDENCE DU RANG DE NAISSANCE

Cette donnée est, dans une certaine mesure, subordonnée à la précédente.

Nous avons simplement envisagé :

— le cas du premier enfant d'une fratrie,

— le cas du dernier enfant d'une fratrie,

en considérant seulement, pour ce dernier cas, les familles de 3 enfants et plus.

Le premier enfant était touché :

— 8 fois sur 8 en cas d'enfant unique,	
— 4 fois sur 7 fratries de 2 enfants,	
— 5 — 13 — 3 —	
— 0 — 5 — 4 —	
— 3 — 4 — 5 —	
— 1 — 2 — 6 —	
— 0 — 1 — 7 —	
— 0 — 1 — 8 —	

c'est-à-dire au total 21 fois dans 41 familles, soit dans une proportion très voisine de une fois sur deux. Il est évident qu'il s'agit là d'un fait de hasard et aucun élément n'était susceptible de faire prévoir le contraire.

Le dernier enfant est atteint :

— 9 fois sur 13 fratries de 3 enfants,	
— 5 — 5 — 4 —	
— 4 — 4 — 5 —	
— 2 — 2 — 6 —	
— 1 — 1 — 7 —	
— 0 — 1 — 8 —	

Ces données appellent à quelque réflexion, d'autant plus que ces proportions, apparemment importantes, se doublent d'une certaine progression avec le rang de naissance. En effet, prenons le cas des fratries de 3 enfants :

— le premier enfant est atteint 5 fois,	
— le second — — 8 —	
— le troisième — — 9 —	

et dans les cas des fratries de 4 enfants :

— le premier enfant est atteint 0 fois,	
— le second — — 0 —	
— le troisième — — 1 —	
— le quatrième — — 5 —	

La notion d'une incidence de l'âge des géniteurs étant exclue, deux hypothèses peuvent être évoquées pour tenter d'expliquer ces faits :

— l'hypothèse d'un facteur « multiparité », d'un vieillissement utérin propre, indépendant de l'âge réel de la mère ; hypothèse impossible à vérifier.

— beaucoup plus séduisante, l'hypothèse d'un **facteur psychologique pur** : dans les fratries de 3 enfants et plus,

la survenue d'un dernier-né gravement taré et rapidement emporté par l'affection en cause doit être considérée comme un facteur, conscient ou inconscient, de restriction conceptionnelle ultérieure.

4. — L'ÉTUDE DES JUMEAUX

On sait l'importance de cette étude des jumeaux monozygotiques et dizygotiques, à l'appui ou à l'encontre de l'hypothèse de la transmission héréditaire d'une maladie donnée. Sur le plan de la maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires, la littérature est pauvre. La statistique de SMOLLER ne paraît pas en comporter. Nous en avons nous-même observé 2 paires de jumeaux, certainement dizygotiques, tous enfants atteints de l'affection et décédés. Ces faits isolés n'ont aucun intérêt statistique.

5. — LES ANTECEDENTS PARENTAUX

Ici est abordé le point le plus intéressant de notre étude. Nous avons vu que l'hérédité liée au sexe, une prépondérance d'un sexe sur l'autre, le facteur « âge des progéniteurs » pouvaient être éliminés. Nous avons discuté la notion du rang de l'enfant taré au sein de la fratrie. L'étude des antécédents parentaux va immédiatement faire apparaître un fait fondamental :

Tous les parents des enfants atteints sont vivants. Aucun d'entre eux n'est atteint par l'affection, tout au moins de façon cliniquement apparente. Nous verrons plus loin que certains traits cliniques apparemment banaux, et l'aide de la biologie permettent actuellement d'ouvrir le chapitre des formes mineures de la maladie et des tests d'hétérozygotisme.

Pour l'instant, nous considérons le fait brut ci-dessus souligné et nous rappelons :

— que l'un des critères de la transmission dominante d'une tare héréditaire est « un sujet malade a toujours un de ses parents malade »,

— que l'un des critères de la transmission récessive d'une tare héréditaire est « un sujet malade est le plus souvent l'enfant de parents sains en apparence »,

nous pouvons écrire (et il s'agit d'une opinion partagée par tous les auteurs qui ont étudié cette question) que **la maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires se transmet vraisemblablement selon le mode récessif, et récessif autosomique puisqu'une transmission récessive hétérosomique, c'est-à-dire liée au sexe, est exclue.**

Encore faut-il, par les moyens d'étude génétique dont nous disposons, essayer de prouver ces faits.

Dans ce même chapitre des antécédents parentaux, un argument important en faveur de la récessivité autosomique pourrait être apporté si nous avions **la notion d'une augmentation du taux de consanguinité.**

Elle ne se dégage pas clairement de la littérature que nous avons pu consulter et aucun chiffre précis ne peut être avancé. Nous rapportons cependant une intéressante observation familiale avec 4 enfants tarés et 4 enfants non atteints dans une même fratrie (Per..., Pedigree page 40) où nous avons pu noter une consanguinité évidente entre arrière-grands-parents maternels. Il s'agit, nous le soulignons, d'un fait isolé sans valeur statistique. Il ne prendrait une telle valeur que rapporté à une étude d'ensemble de tous les cas de la littérature.

Il nous reste maintenant à présenter les résultats de nos enquêtes aux bancs d'essai théoriques de la récessivité, ce que différents auteurs ont d'ailleurs déjà fait ces années dernières, avec leurs propres chiffres. Nous comparerons, en chemin, leurs conclusions aux nôtres.

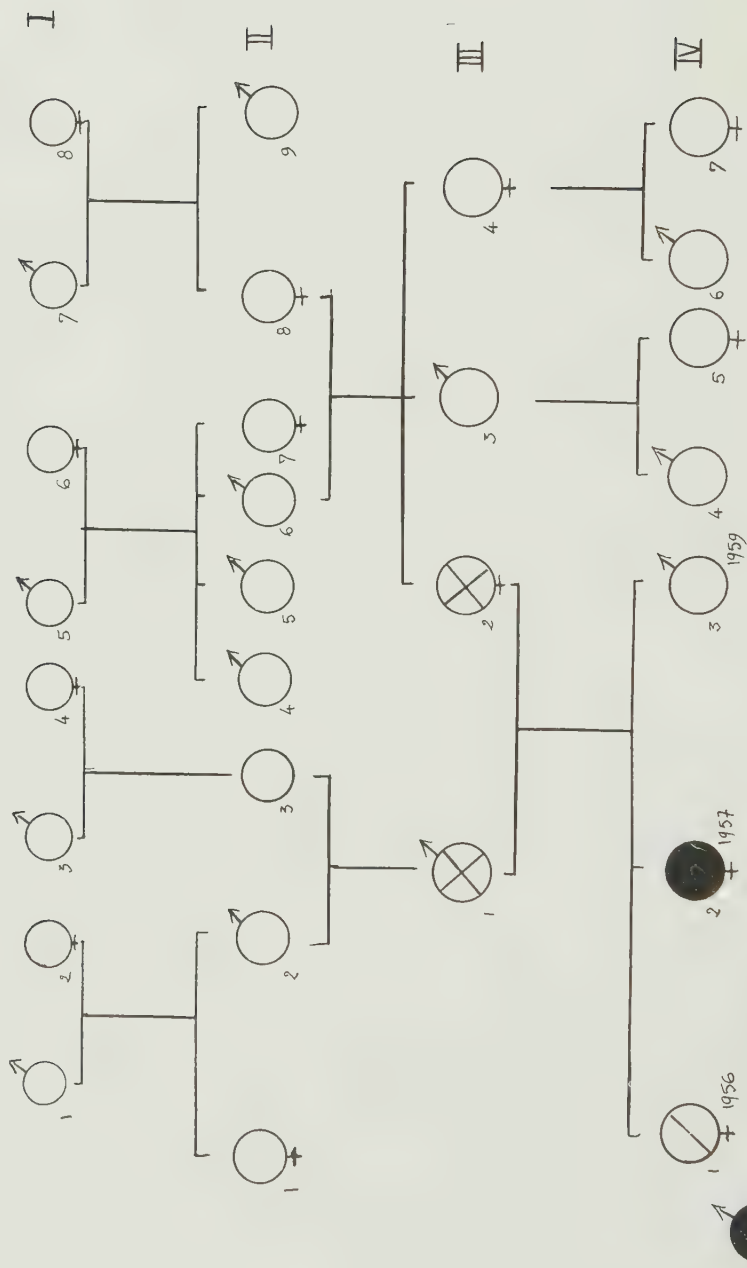
6. — RECHERCHE STATISTIQUE DE LA RECESSIVITE

La proportion de un sujet taré contre trois normaux est l'un des critères fondamentaux de la récessivité. Cette proportion est théorique. En effet, les fratries humaines sont peu nombreuses. De ce fait, la tare peut ne pas apparaître, faute de la naissance d'un homozygote, ou si elle apparaît peut se présenter comme un cas isolé. Dans ce dernier cas, le caractère héréditaire de l'affection risque d'être totalement méconnu. Aussi les statistiques sont-elles faussées du fait qu'en sont exclues un certain nombre de familles, celles dont les parents hétérozygotes n'ont pas eu d'enfants tarés. Il en résulte que si l'on additionne les tarés reconnus, on constate que leur proportion est plus élevée que le chiffre de un sur trois attendu. L'écart entre la proportion théorique et la proportion observée décroît à mesure que grandissent les dimensions de la fratrie.

Ces erreurs inévitables dans le recensement de tels cas sont corrigées par l'utilisation de méthodes dont 2 sont très couramment employées :

— la méthode des germains de WEINBERG,

— la méthode à priori de BERNSTEIN.

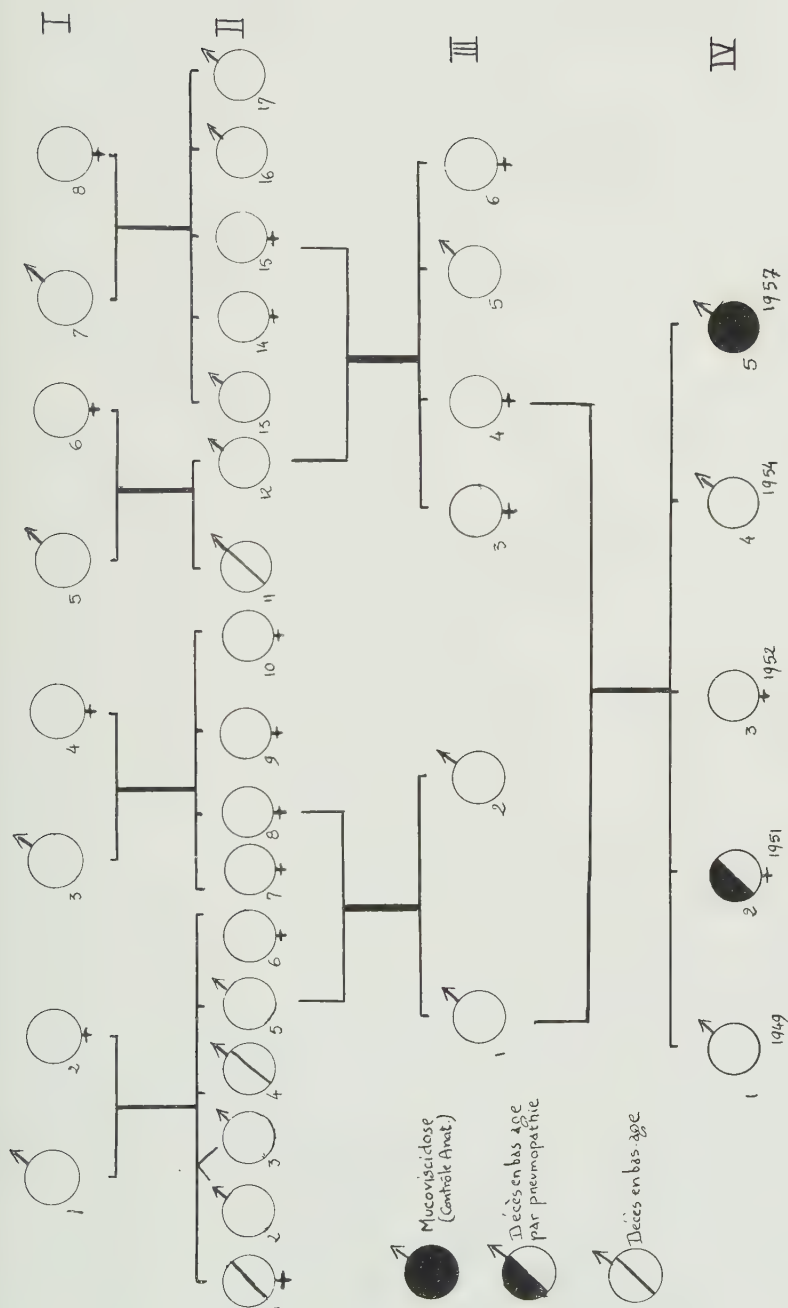


FAMILLE MARR... MUCOVISCIDOSE -

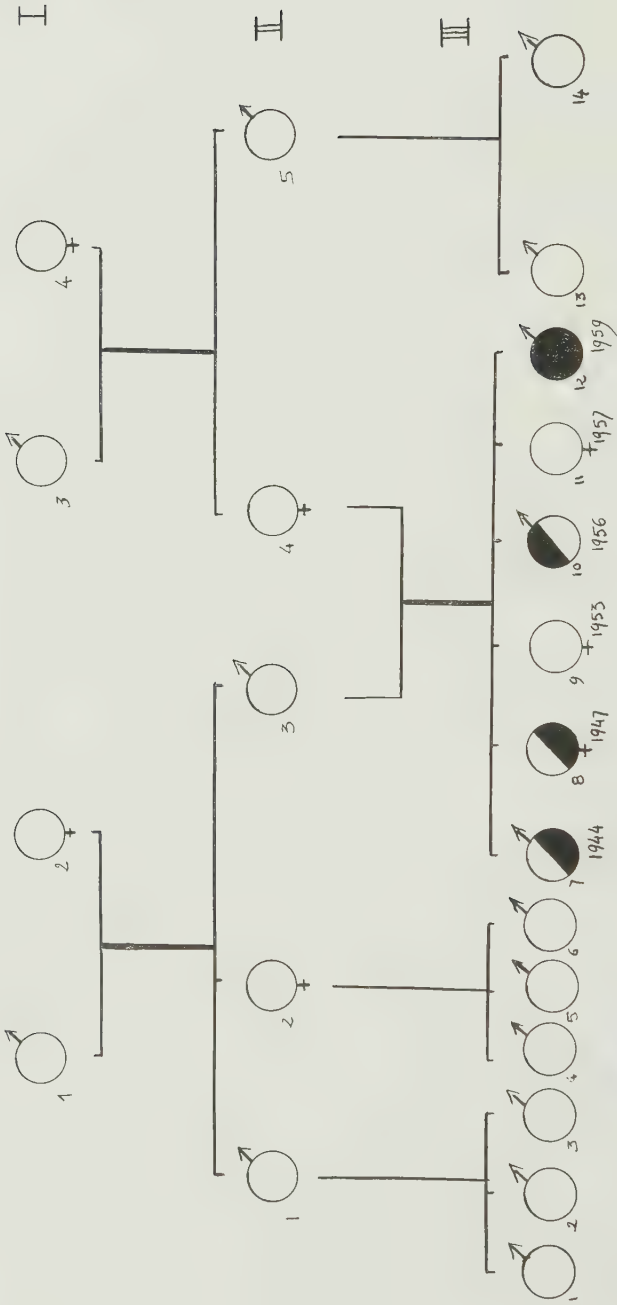
MUCOVISCIDOSE (CONTR. ANAT.)

TEST DE L'EMPREINTE POSITIVE

DECEDES EN BAS. AGE



— FAMILLE MAR... MUCOPOLYSACCHARIDOSE —



— FAMILLE JOUV... MUCOVISCIDOSE —

1) La méthode des Germains de WEINBERG :

(ou sib method, le terme « sib » ne pouvant mieux être traduit, en français que par « germain » au sens étymologique du mot, c'est-à-dire issu du même germe, donc frère ou sœur (*)).

Cette méthode part du principe que trop d'enfants phénotypiquement normaux échappent au recensement ou, si l'on veut, que trop d'enfants tarés sont recensés. On part donc d'un enfant taré donné. Le recensement des tarés et des normaux est désormais fait en fonction de cet enfant taré. Pour chacun de ces tarés, on calcule le nombre de « germains » sains et de germains tarés. Le tableau suivant résume les résultats obtenus avec cette méthode.

Le recensement donne 102 germains normaux et 60 germains tarés pour l'ensemble des enfants tarés pris comme point de départ d'enquête. Le rapport enfants normaux sur enfants tarés est de 1,70. Il serait de 1 (64 normaux pour 64 tarés) si la correction introduite par la méthode de WEINBERG n'intervenait pas. Nous nous éloignons donc d'une proportion qui serait celle d'une tare transmise selon le mode dominant avec pénétrance complète (hypothèse déjà exclue par le fait que la tare n'existe à l'état apparent chez aucun des progéniteurs).

Type de la fratrie	Nombre de fratries	Formule familiale	Germains des enfants tarés	
			Normaux	Tarés
2	7	4.5 [1 T (1) + 1 N (2)] 3.2 (2 T)	54 0	20 6
3	13	6.8 (1 T + 2 N) 5.8 (2 T + 1 N) 2 (3 T)	1210 1012 0	0 1210 12
4	5	4 (1 T + 3 N) 1 (2 T + 2 N)	12 4	0 2
5	4	4 (2 T + 3 N)	24	8
6	2	1 (1 T + 5 N) 1 (4 T + 2 N)	5 8	0 12
7	1	1 (1 T + 6 N)	6	0
8	1	1 (4 T + 4 N)	16	12
			102 101	60 62

(1) T = Tarés.

(2) N = Normaux.

Rapport $\frac{\text{Normaux}}{\text{Tarés}} = 1,70$
1,63

(*) Alors que dans la langue usuelle le terme de « germain » est à tort utilisé pour désigner les cousins au premier degré.

Nous nous rapprochons de la proportion idéale attendue de 3 normaux pour 1 taré sans cependant l'atteindre. Voyons quels seront nos résultats avec une méthode différente.

2) La méthode a priori de BERNSTEIN :

A priori, la proportion d'enfants normaux attendus est de

$$p = \frac{3}{4}, \text{ d'enfants tarés de } q = \frac{1}{4}.$$

Nous désirons savoir quelle est la proportion d'enfants tarés qu'il y a lieu d'attendre dans l'ensemble des fratries observées (*).

La somme :

— de la fraction (1) de toutes les fratries dans lesquelles aucun taré ne survient,

— et de la fraction (2) des fratries dans lesquelles au moins 1 taré survient,
est UN.

Or, la fraction (1) est donnée aussi par la formule p^n (où p est la probabilité d'avoir des enfants tous normaux, et n le nombre d'enfants dans la fratrie ; cette donnée théorique est vérifiée par les faits). La fraction (2) est donc $1 - p^n$.

Le total des enfants tarés représente la proportion q , soit $1/4$ du total des germains dans les fratries reconnues et non reconnues. Or, étant donné que les tarés sont concentrés dans les fratries reconnues, leur proportion q' dans ces fratries est plus élevée que q .

$$q = q' (1 - p^n) \quad \text{ou encore} \quad q' = \frac{q}{1 - p^n}$$

En appliquant cette formule au cas d'une fratrie de 4, nous trouvons :

$$q' = \frac{\frac{1}{4}}{1 - \left(\frac{3}{4}\right)^4} = 0,365.$$

(*) D'après M. LAMY : *Précis de Génétique Médicale*, Doin, éditeurs, 1952.

Ainsi dans le cas d'une fratrie de 4, si on attend :

$$q = \frac{1}{4} \quad \text{ou} \quad 0,25$$

$$q' = 0,365.$$

Au lieu de déterminer la fraction q' qu'il y a lieu d'attendre, on peut déterminer le nombre moyen d'enfants tarés qu'il y a lieu d'attendre dans la fratrie. Ce nombre est obtenu en multipliant q' par n , nombre d'enfants dans la fratrie :

Ainsi : si $q' = 0,365$ pour une fratrie de 4

$$q' \times n = 0,365 \times 4 = 1,460$$

(au lieu de 1, si on ne fait pas la correction).

BERNSTEIN a établi ainsi des tables et ce sont ses références que nous avons adoptées :

Type de fratries	2	3	4	5	6	7	8
Nombre attendu ($q' \times n$)	1,143	1,297	1,460	1,64	1,825	2,02	2,22
Nombre attendu sans correction	0,50	0,75	1	1,25	1,5	1,75	2

On constate que plus le nombre d'enfants est élevé dans la fratrie, plus la différence s'atténue entre q et q' , ce qui ne saurait surprendre puisqu'en somme, et nous l'avons souligné au début de ce chapitre ces difficultés supplémentaires naissent du fait de la brièveté habituelle des fratries humaines (2,6 enfants en moyenne en Europe Occidentale).

Une fois ainsi établi le nombre d'enfants tarés : observés d'une part, attendus d'autre part, reste à confronter les deux chiffres, c'est-à-dire à établir si le hasard suffit ou non à expliquer la différence observée (ici de $56 - 46,629 = 9,371$).

La méthode que nous avons adoptée est celle du calcul de la **variance théorique**. Nous avons utilisé pour cela les tables de NEEL et SCHULL (*). Nos résultats sont consignés dans le tableau ci-après :

(*) NEEL et SCHULL : *Human Heredity*, The University of Chicago Press, 1954.

Dimensions fratries n	Familles nombreuses ^s x	q' x n (Bernstein)	Nombre Attendus q' x n x x	Nombre Observés	Variance théorique σ^2
2	7	1,143	8,001	10	0,854
3	13	1,297	16,861	22	3,419
4	5	1,463	7,315	6	2,100
5	4	1,640	6,560	8	2,368
6	2	1,825	3,650	5	1,552
7	1	2,020	2,020	1	0,970
8	1	2,222	2,222	4	1,172
	33		46,629	56	12,435

Différence observée : 9,371.

Ainsi, la variance théorique σ^2 est 12,435. L'écart-type ou déviation standard en est la racine carrée :

$$\sqrt{12,415} = \pm 3,528$$

Notre différence observée est donc égale à :
9,371

$\frac{9,371}{3,528} = 2,646$ déviation standard,

soit située entre 2 et 3 écarts-types.

Comme avec la précédente méthode, nous trouvons, après correction, un chiffre supérieur au chiffre attendu (SMOLLER trouve une différence dans le même sens égale à 2 écarts-types).

Néanmoins, ce résultat ne permet pas d'écarter la vraisemblance de l'hypothèse **d'une transmission héréditaire selon le type récessif**.

Nous l'admettons donc, comme tous les auteurs qui ont étudié cette affection sur le plan génétique en soulignant seulement que nous trouvons un nombre de tarés légèrement supérieur au chiffre attendu.

Il serait donc intéressant que les études de ce genre soient multipliées et leurs résultats additionnés. S'il persistait une déviation des résultats dans le même sens, l'intervention d'un facteur modifiant la récessivité Mendélienne typique serait à considérer.

7. — LES TESTS D'HÉTÉROZYGOTISME

Le dépistage des hétérozygotes est un des soucis majeurs de la génétique moderne en matière de maladies à transmission récessive.

Dans l'hypothèse de la théorie Mendélienne, les deux parents d'un taré récessif sont hétérozygotes, ainsi que 2 de ses germains sur 3. Reconnaître les premiers lors d'un mariage consanguin projeté, les seconds lorsqu'ils risquent d'être frappés, donc de transmettre le « trait » à leur descendance, est un passionnant problème d'eugénique prophylactique.

On sait les résultats obtenus dans cette voie sur le plan des hémoglobinoses génotypiques. D'autres affections ont bénéficié de ces recherches sans que ces dernières n'aient encore abouti. C'est le fait des dosages de coarubloplasmine dans la maladie de Wilson, des études fines de la coagulation dans l'hémophilie (transmission récessive liée au sexe).

Sur le plan de la muscoviscidose, que peut-on espérer du dosages des électrolytes dans la sueur ?

DI SANT'AGNESE a publié en 1959 les résultats suivants : dans un groupe-contrôle de 50 adultes de 21 à 80 ans, pris au hasard, 100 % des dosages du chlore et du sodium sont inférieur à 50 m.e.q./l.

17 % des parents (sur un total réel de 85 cas étudiés),

29 % des germains asymptomatiques (sur un total réel de 55 cas étudiés)

ont un résultat supérieur à 50 m.e.q./l.

Si le trait de l'hétérozygotisme était démasqué toujours par le test, 100 % des parents et 66 % des germains devraient en réalité présenter de telles anomalies.

Ce test intéressant, mais statique, gagnerait sans doute en précision à être étudié sous une forme dynamique. Les premiers résultats de DI SANT'AGNESE sont encourageants : il soumet les sujets :

— à une restriction sodée.

— à des injections de DOCA ou de fluorohydrocortisone.

Chez les homozygotes, au taux de chlore et de sodium très élevé, il n'enregistre aucune variation dans ce taux après l'érreuve. De même chez les sujets-contrôles.

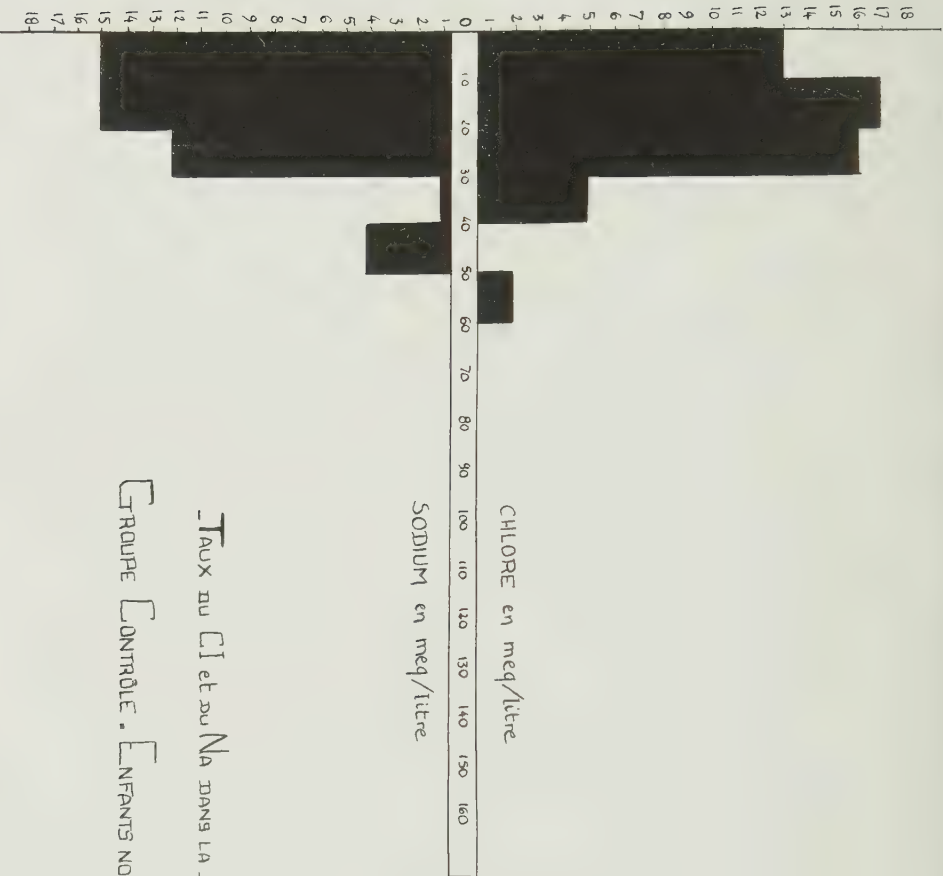
Chez un certain nombre de sujets suspects, l'agression entraîne une forte élévation du taux des électrolytes dans la sueur.

Il y a certes matière à de nouvelles et intéressantes recherches dans cette même voie.

Dans un autre domaine, 20 % des parents présenteraient par ailleurs des anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires à type d'obstruction bronchique.

Nos propres résultats sont consignés dans les différents diagrammes ci-dessous :

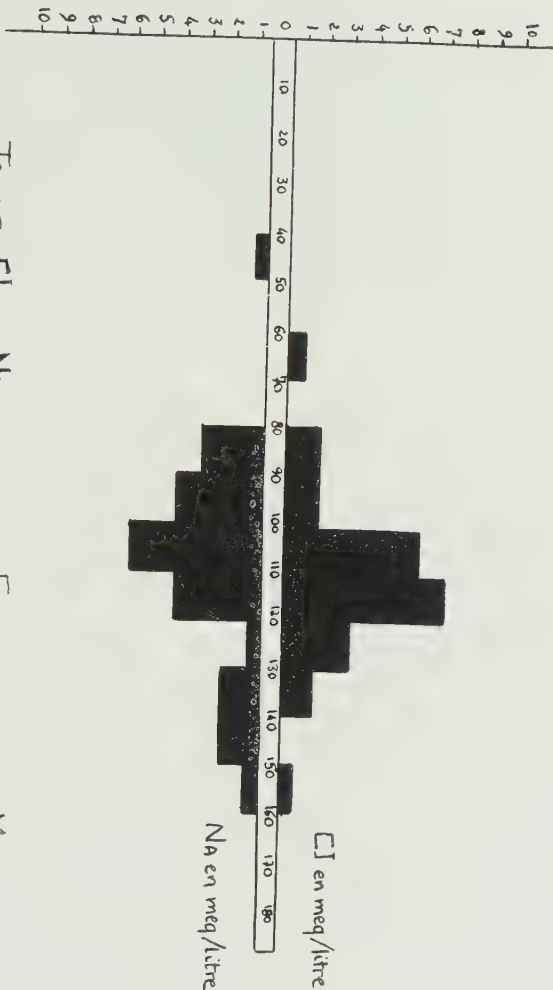
NOMBRE D'INDIVIDUS



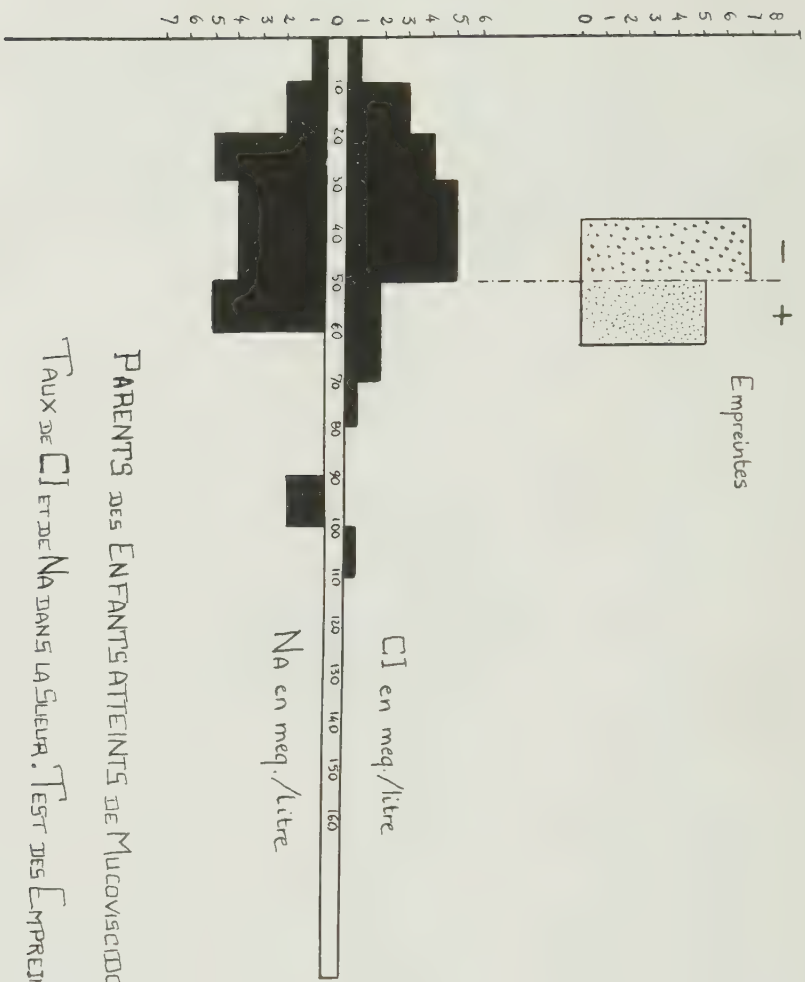
Taux du Cl et du Na dans la sueur -

GROUPE CONTRÔLE - ENFANTS NON ATTEINTS.

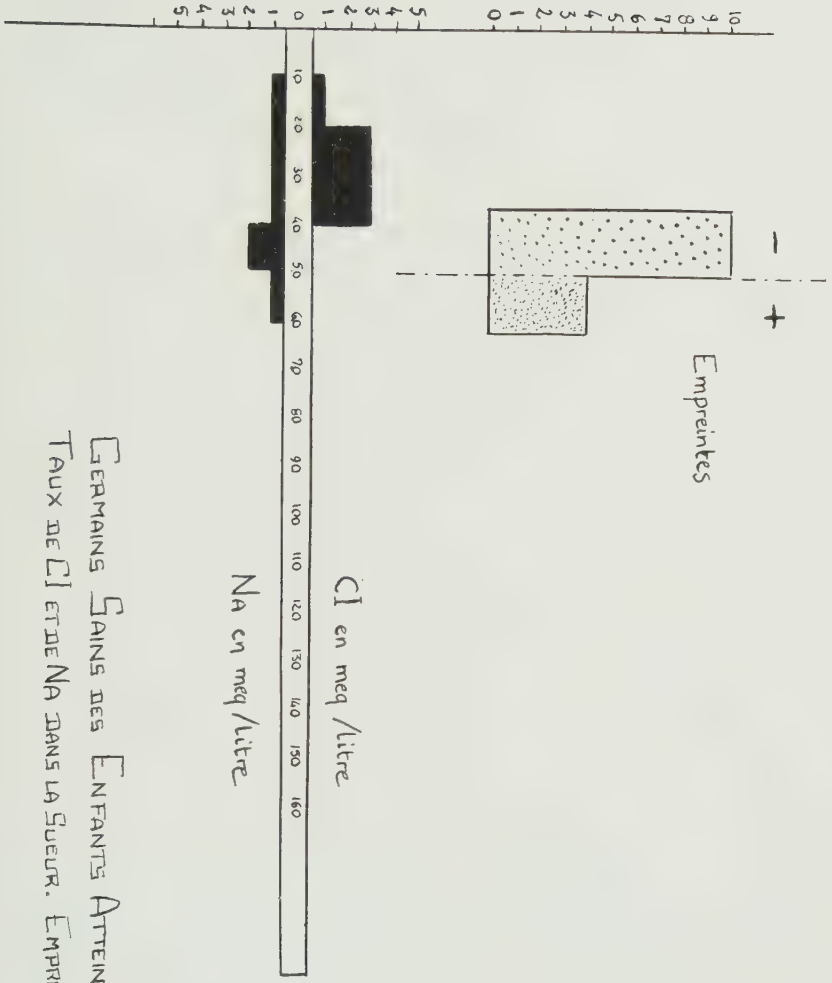
NOMBRE D'INDIVIDUS



Taux du Cl et du Na dans la sueur - ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE -



PARENTS DES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE
TAUX DE Cl ET DE Na DANS LA SUEUR. TEST DES EMPREINTES



GERMAINS SAINS DES ENFANTS ATTEINTS
TAUX DE CI ET DE NA DANS LA SUEUR. EMPREINTES.

Les hétérozygotes éventuels ont bénéficié d'un dosage des électrolytes dans la sueur ou ont été soumis au test de l'empreinte, tel que nous l'avons décrit (rappelons que nous avons montré qu'une « empreinte positive » correspondait à un taux de chlore et de sodium supérieur à 50 m.e.q./l.).

	Germaines	Parents
Test négatif	22	41
Test positif	5	18

Nous ne donnons le pourcentage de positivité qu'à titre indicatif, nos dosages étant insuffisants en nombre pour avoir une valeur statistique réelle :

le test serait positif chez 18 % des germaines,
— — — — — 30 % des parents.

Nos chiffres se situent donc dans un ordre de grandeur voisin de ceux de DI SANT'AGNESE. Cette confirmation indique à l'évidence que cette méthode de dépistage des hétérozygotes, si elle est insuffisante, se présente cependant comme très précieuse et doit être utilisée systématiquement dans toute recherche génétique concernant cette affection.

8. — HEREDITE POST-MENDELIEENNE

Les généticiens ont-ils été plus loin dans la recherche du mécanisme de transmission de l'hérédité de la mucoviscidose ?

L'existence de formes cliniques différentes (iléus méconial - stéatorrhée et troubles de la sécrétion pancréatique - affection respiratoire) soulève la question rituelle : y a-t-il polyallélie, polymérie ou pléiotropisme ?

Nous en rappelons brièvement les définitions :

Chaque locus individuel peut être occupé par l'un quelconque des termes d'une même série d'allèles, représentant des états pathologiques différents d'une même tare. C'est la **polyallélie**.

Il y a **polymérie** lorsqu'un état (en général constitutionnel plus souvent que pathologique) doit son apparition à l'action combinée de plusieurs gènes non forcément portés par les mêmes chromosomes.

Il y a **pléiotropie** lorsqu'un seul et même facteur commande simultanément 2 ou plusieurs caractères qui se trouvent alors indissolublement liés sans pouvoir se disjoindre.

SMOLLER a abordé ce chapitre et signale qu'une discussion oppose certains auteurs partisans d'une polymérie aux tenants de la monomérie. Lui-même, qui rapporte, rappelons-le, une série fort semblable à la nôtre, se refuse à trancher le débat.

On le conçoit, car il est impossible de prendre parti sur ce point en l'absence de deux éléments :

— la connaissance parfaite de l'ensemble des observations de la littérature, dont ne seraient conservés que les cas parfaitement étudiés, en particulier sur le plan biologique.

— l'utilisation systématique des marqueurs de chromosomes avec étude des linkages éventuels selon la méthode de PENROSE.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié le test d'empreinte cutanée digito-pal-maire proposé par KNIGHTS et WEBB et sa valeur dans le diagnostic de la maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires.

Il utilise un papier réactif, préalablement trempé dans une solution de nitrate d'argent, puis dans une solution de bichromate de potasse et séché secondairement. Le chlore de la sueur donne un précipité blanchâtre de chlorure d'argent, qui devient visible sur le fond rouge brique de la préparation et dont l'intensité est proportionnelle à la teneur de la sueur en chlorure.

La technique est aisée, mais réclame la stricte observance des précautions édictées. Un test négatif élimine à coup sûr la maladie ou la tare. Un test positif doit être contrôlé par le dosage du taux d'électrolytes dans la sueur. Ainsi, ce procédé représente-t-il une excellente méthode de dégrossissage.

*
**

Nous avons tenté d'apprécier la fréquence de la maladie dans la région lyonnaise. L'étude fut accomplie selon une double direction. Deux cents nourrissons de pouponnières d'enfants débiles ou convalescents furent expertisés. Aucun test positif ne fut rencontré. En France, la fréquence de la maladie peut être estimée à 1/1.000.

*
**

Nous avons réuni tous les cas familiaux de la maladie dépistés dans les services lyonnais de Pédiatrie. Quarante et une familles comportant au moins un enfant atteint furent étudiées. Elles comportaient soixante-quatre malades sur un total de cent vingt-huit germains. Les quatre-vingt-deux parents, tous vivants, et tous les germains vivants furent examinés cliniquement et certains furent soumis aux tests sudoraux.

Cette importante statistique, ~~la deuxième mondiale par son importance à notre connaissance~~, nous a permis une étude génétique valable. Les conclusions que nous avons pu en tirer sont les suivantes :

1°) L'affection ne se transmet pas selon un mode lié au sexe. Malgré une inégalité apparente des sexes devant la tare (vingt-huit filles et trente-six garçons), il est impossible d'écrire que le sexe masculin est plus volontiers frappé, le hasard pouvant réaliser cette inégalité.

2°) Il n'existe probablement aucune incidence de l'âge des progéniteurs au moment de la conception sur l'apparition de la tare.

3°) L'incidence du rang de naissance a été étudiée. L'enfant « dernier né » nous est apparu comme très souvent taré. Ce fait, souvent constaté en pathologie héréditaire peut être dû à un facteur psychologique pur (restriction conceptionnelle ultérieure de la part des parents).

4°) L'étude des couples de jumeaux (deux paires dizygotiques de tarés concordants) ne nous a apporté aucun élément positif de par sa brièveté.

5°) Tous les parents des enfants atteints sont vivants et cliniquement sains. Ce fait évoque d'emblée l'hypothèse d'une transmission récessive autosomique de l'affection, admise d'ailleurs par de nombreux auteurs. Nous nous sommes efforcés de prouver ce type de transmission :

- par l'étude du taux de consanguinité qui n'est cependant pas augmenté, de façon significative, dans notre statistique.
- par l'utilisation de la méthode des germains de WEINBERG (rapport sujets normaux/sujets tarés = $1,70$). 1,63
- par l'utilisation de la méthode a priori de BERNSTEIN. Nos résultats ne s'inscrivent pas contre l'hypothèse d'une transmission récessive autosomique de la tare, mais accusent cependant une proportion anormalement élevée d'enfants tarés. Ce fait peut être dû aux modalités de recrutement des malades. Pour avoir toute leur valeur, nos chiffres devraient être confrontés à l'ensemble des cas de la littérature.

6°) La valeur des tests d'hétérozygotisme a été critiquée. En concordance avec les résultats de DI SANT'AGNESE, nous attachons une très haute valeur à l'existence d'une augmentation du taux des électrolytes dans la sueur, (ou d'un test d'empreinte positif) chez les parents des tarés et chez un certain nombre de germains apparemment sains. Mais ces tests statiques sont insuffisants pour dépister tous les hétérozygotes. Des tests dynamiques plus sensibles mériteraient d'être mis au point.

7°) Nous n'avons pas recherché de linkage par la méthode

de PENROSE. Aucun élément de notre enquête ne nous permet de trancher dans la discussion qui oppose les partisans de la monomérisation et de la polymérisation.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse :
BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 15 juin 1960.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
ANDRÉ ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE CONSULTÉE

- ANDERSEN (D.H.) and HODGES (R.G.) : Celiac syndrom V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. — *Am. J. Dis. Child.*, 1946, 72, 62.
- ANDERSON (C.M.) and FREEMAN (M.) : A simple method of sweat collection with analysis of electrolytes in fibrocystic disease of the pancreas and families. — *M. J. Aust.*, 1958, 1, 419.
- ANDERSON (C.M.) and FREEMAN (M.) : Evaluation of the finger imprint method for sweat electrolyte estimation in fibrocystic disease of the pancreas. — *M. J. Aust.*, 1959, 1, 70.
- BLOXOM : A new screaming test for fibrocystic disease of the pancreas. — *J. of Laboratory and Clin. Medicine* (St-Louis), june 1959, 6, 53.
- CATZEL (P.) : The finger-print sweat test. — *S. Afr. M. J.*, 1958, 32, 325.
- CHILDS (B.) : Fibrocystic disease of the pancreas. Genetics eighteenth Ross. Ped. Conf. — *Ross Laboratories*, Colombus, Ohio, 1956.
- DI SANT' AGNESE (P.A.) : Studies of sweat in fibrocystic disease of the pancreas. Eighteenth Ross Ped. Conf. — *Ross Laboratories*, Colombus, Ohio, 1956.
- DI SANT' AGNESE (P.A.) : Fibrocystic disease of the pancreas, a generalized disease of exocrine glands. — *J.A.M.A.*, 1956, 160, 846.
- DI SANT' AGNESE (P.A.), DARLING (R.C.), PERERA (G.A.) : Sweat electrolytes disturbances associated with childhood pancreatic disease. — *Am. J. Med.*, décembre 1953, 15, 777.
- DI SANT' AGNESE (P.A.) : Recent observations on pathogenesis of cystic fibrosis of the pancreas. — *Pediatrics*, 1959, 24, 2.
- FINCH (E.) : The sweat test in the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas. — *J. Clin. Path.*, 1957, 10, 270.
- GIBSON (L.E.) and COOKE (R.E.) : A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilising pilocarpine by iontophoresis. — *Pediatrics*, 1959, 23, 545.
- GLUCK (M.D.) : A patch test for chloride in sweat as a simple screaming method for detecting cystic fibrosis of the pancreas. — *Pediatrics*, april 1959, 23, 4, 731.
- GOODMAN (M.D.) and REED (S.C.) : Heredity of fibrosis of the pancreas. Possible mutation rate of the gene. — *Am. J. Human Genet.*, 1952, 4, 59.
- GUTULIO (J.), BARBERO (M.D.) : Diagnosis of cystic fibrosis of the pancreas. — *Pediatrics*, oct. 1959, 24, 4.
- HENNEQUET et MARIE (Julien) : L'anomalie sudorale de la mucoviscidose. — *Sem. Hôp.*, Paris, 22 sept. 1956, 53, 9, 86 ; et 2 oct. 1957, 56, 18, 91.
- HOWARD (P.J.) : Fibrocystic disease : familial character. — *Am. J. Dis. Child.*, 1953, 68, 330.
- KNIGHTS (E.M.), BRUSH (J.S.), SCHROEDER (J.) : Simplified screaming test for cystic fibrosis of the pancreas. — *J.A.M.A.*, 1959, 169, 1279.
- LOWE (C.U.), MAY (C.D.) and REED (S.C.) : Fibrosis of the pancreas in infants and children : A statistical study of clinical and hereditary features. — *A.M.A.J. Dis. Child.*, 1949, 78, 349.
- MACFARLANE (J.C.W.), NORMAN (A.P.) and STROUD (C.E.) : Finger-print sweat test in fibrocystic disease in the pancreas. — *Brit. Med. J.*, 1957, 274.

- SALAZAR DE SOUZA : Recherche sur l'élimination d'électrolytes par la sueur chez les hypothrepsiques. — *Actas das 11 jornadas internacionais da Sociedade Portuguesa de Pediatria*, Lisbon, Maio, 1955, 59-68.
- SHWACHMAN (H.), KULCZYCKI (L.) : Long term study of 105 patients with cystic fibrosis of the pancreas. — *Am. J. Dis. Child.*, 1950, 79, 658.
- SHWACHMANN (H.) : Diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas and partial pancreatic insufficiency. Eighteenth Ross Ped. Conf. — *Ross Laboratories*, Colombus, Ohio, 1956.
- SHWACHMA (H.), GAHM (N.) : Studies in cystic fibrosis of the pancreas : a simple test for the detection of excessive chloride on the skin. — *M.E.J. Med.*, nov. 1956, 255, 999.
- SHWACHMAN (H.), KULCZYCKI (L.) : A report of one hundred and five patients with cystic fibrosis of the pancreas studied over a five to fourteen year period. — *A.M.A.J. Dis. Child.*, 1958, 96, 6.
- SMOLLER (M.) and YI-YUNG-HSIA (D.) : Studies on the genetic mechanism of cystic fibrosis of the pancreas. — *Am. J. Dis. Child.*, sept 1959, 98, 3, 277-292.
- WEBB (G.) and GEIGER (D.) : Blood, sweat and tears abstracts of the *Canad. Ped. Soc. Meeting*, Winnipeg, 1957.

TABLE DES MATIÈRES

Test de dépistage	15
Fréquence de la maladie	23
Etude génétique	25
Conclusions	55
Bibliographie	58

